PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation [6]: C07K 5/06, A61K 38/55

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/24609

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. August 1996 (15.08.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00472

(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Februar 1996 (06.02.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 04 504.1	10. Februar 1995 (10.02.95)	DE
195 06 610.3	24. Februar 1995 (24.02.95)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). ZIERKE, Thomas [DE/DE]; Akazienstrasse 12, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). BÖHM, Hans-Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburgerhof (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstückerweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forststrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

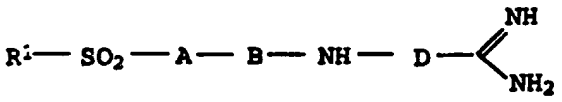
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: THROMBIN INHIBITORS

(54) Bezeichnung: THROMBININHIBITOREN



(I)

(57) Abstract

The invention concerns thrombin inhibitors of formula (I), wherein R^1, A, B, and D have the meanings given in the description, and intermediate products for the preparation thereof. The compounds of formula (I) are suitable for combating diseases.

(57) Zusammenfassung

Es werden Thrombininhibitoren der Formel (I), worin R^1, A, B und D die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie Zwischenprodukte zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen (I) eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

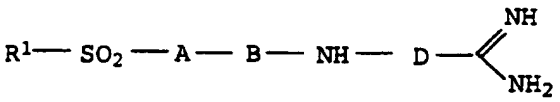
Thrombininhibitoren

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft peptidische p-Amidino-benzylamide mit N-terminalen Sulfonyl- bzw. Aminosulfonylresten, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Thrombininhibitoren.

EP 601 459, EP 672 658, WO 94/29336 und WO 95/23609 beschreiben peptidische Thrombininhibitoren.

Die vorliegende Erfindung betrifft Thrombininhibitoren der Formel I

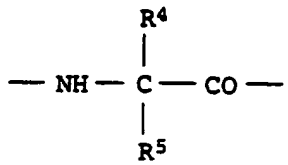


I

sowie deren Stereoisomeren und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, in denen die Amidinfunktion in mono- oder bisgeschützter Form vorliegen kann und worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

R^1 OH, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_3-Fluoralkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Aryl-C_1-C_{10}-alkyl, Aryl, Heteroaryl, R^2OOC-$(CH_2)_n$ oder R^3R^2N, wobei R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, Aryl-C_1-C_{10}-Alkyl oder zusammen eine C_2-C_7-Alkylenkette, an die gegebenenfalls ein Aryl- oder Heteroarylrest ankondensiert ist oder die ein Heteroatom (O, S, NH bzw. substituiertes N) enthalten kann, und n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

A: ein α-Aminosäurerest der Formel II



II

worin

R^4 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, Aryl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl,

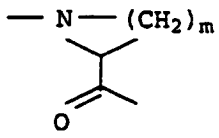
R^5 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl-CH_2-, wobei eine CH_2-Gruppe im Ring durch O, S, NR^6 ersetzt sein kann, Bicycloalkyl-$(CH_2)_{0,1}$,

Adamantyl-$(CH_2)_{0-1}$, $(CH_3)_3Si$-C_1-C_4-Alkyl, Aryl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C_1-C_3-Alkyl - falls R^4 = H - ein C_1-C_8-Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom durch SR^6, OR^6, CO-OR^6 (R^6 = Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl) oder $CONR^7R^8$ (R^7, R^8 sind gleich oder verschieden und bedeuten H, C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl bzw. zusammen eine C_3-C_6-Alkylenkette) ersetzt ist oder

R^4 und R^5 zusammen eine C_2-C_6-Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

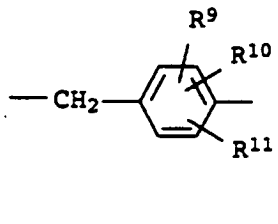
B: ein cyclischer α-Aminosäurerest der Formel III



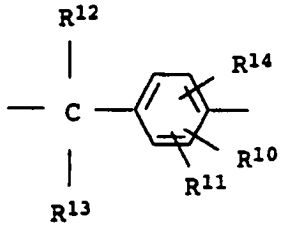
III

worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff am Ring durch eine Hydroxy- oder C_1-C_3-Alkylgruppe und - falls m = 3 oder 4 ist - eine CH_2-Gruppe im Ring durch Sauerstoff, Schwefel, NH oder N-C_1-C_4-Alkyl und/oder zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine Doppelbindung oder durch einen ankondensierten Aromaten oder eine Methylenkette mit 4-6 C-Atomen ausgetauscht sein können,

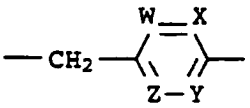
D: ein Strukturfragment der Formel IV, V oder VI



IV



V



VI

worin

R^9 F, Cl, Br, NO_2, $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$, $R^{15}NH$-CO, oder $R^{15}OOCCH_2O$ bedeutet, wobei R^{15}, H, C_1-C_6-Alkyl, Benzyl oder Phenyl darstellt,

R^{10}, R^{11} H, C_1-C_4-Alkyl oder $R^{15}O$ bedeuten, wobei R^9 und R^{10} bzw. R^{11} zusammen einen ankondensierten Phenylenring oder eine Alkylenkette bestehend aus 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff ersetzt sein kann, bilden können,

R^{12} H oder C_1-C_4-Alkyl ist,

R^{13} C_1-C_4-Alkyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, $R^{15}CO$, CF_3CO, C_2F_5CO, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2CO$, $R^{15}OOCCO$ oder $R^{15}NHCOCO$ bedeutet,

R^{14} H, C_1-C_4-Alkyl, F, Cl, Br, NO_2, $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$, $R^{15}NH$-CO oder $R^{15}OOCCH_2O$ ist und

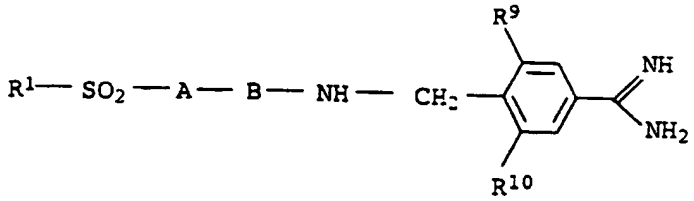
W,X,Y,Z CH oder N darstellen, wobei jedoch mindestens einer der Reste W, X, Y oder Z N ist und der Ring in VI durch 1 oder 2 der folgenden Reste substituiert sein kann: C_1-C_4-Alkyl, OH, O-C_1-C_4-Alkyl, CF_3, F, Cl, Br, S-C_1-C_4-Alkyl, $O(CH_2)_n$ $COOR^6$ (n = 1-4).

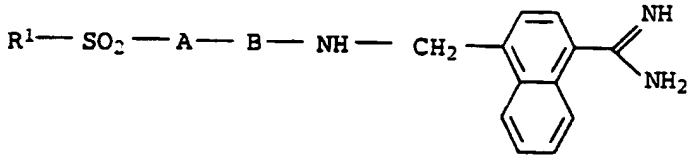
Der Begriff "Aryl" bezeichnet überall mono- oder bicyclische aromatische Gruppen, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome im Ringsystem enthalten, z.B. Phenyl oder Naphthyl, und mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten versehen sein können.

Die Bezeichnung "Heteroaryl" bezieht sich überall auf 5- oder 6-gliedrige aromatische Ringe, die 1 oder 2 Heteroatome wie N, O oder S enthalten können und an die ein Arylring beispielsweise ein Phenylring ankondensiert sein kann.

Der Begriff "Cycloalkyl" bedeutet gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffreste mit 3 bis 7 C-Atomen, z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, wobei die Ringe durch Halogen, C_1-C_4-Alkyl und O-C_1-C_4-Alkyl substituiert sein können.

Bevorzugt sind die folgenden Verbindungsgruppen Ia bis Ig:

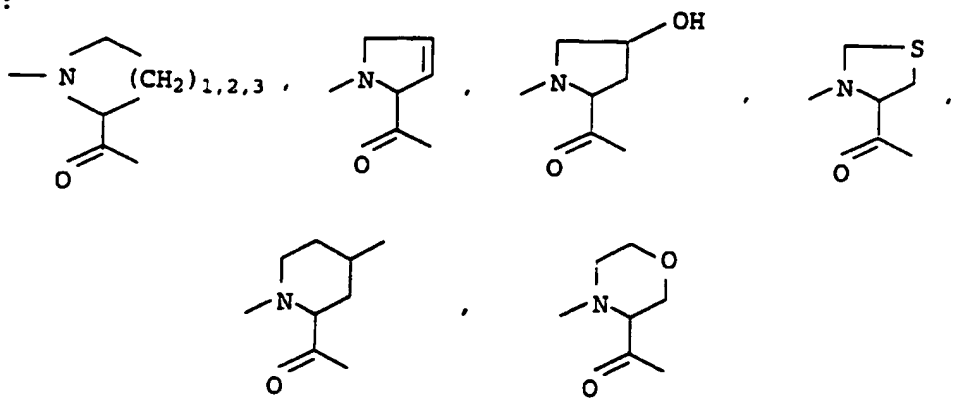
Ia:  und

Ib: 

Hierin haben die Substituenten R und die Fragmente A und B folgende Bedeutungen:

R^1: OH, C_1-C_{10}-Alkyl, CF_3CH_2, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl (besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl-C_1-C_4-Alkyl, Pyridyl, Isochinolyl, NH_2, C_1-C_4-Mono- bzw. Dialkylamino, Piperidinyl.

A: Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenyl- bzw. Cyclohexylglycin, Phenyl- bzw. Cyclohexylalanin, Tetrahydropyranylglycin, Tetrahydropyranylvalin, α-Methyl-cyclohexylalanin, Diphenyl- bzw. Dicyclohexylalanin, wobei in den Resten vorhandene Phenylringe durch bis zu drei gleiche oder verschiedene C_1-C_4-Alkyl-, O-C_1-C_4-Alkyl-, OH-, F-, Cl- oder $COOR^6$-Reste substituiert sein können, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, wobei das N-Atom gewünschtenfalls eine oder zwei Alkylgruppen tragen kann oder Teil eines C_4-C_8-Ringes ist, Serin, Homoserin, Threonin, wobei die Carboxyl- bzw. Hydroxylgruppe durch einen C_1-C_8-Alkylrest verestert bzw. verethert sein kann.
Die Aminosäuren A liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B: 

Die Fragmente B liegen besonders L-konfiguriert vor.

R^9: Cl, Br, NO_2, $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$ oder $R^{15}OOCCH_2O$ bedeutet, wobei R^{15}, H, C_1-C_6-Alkyl, Benzyl oder Phenyl darstellt,

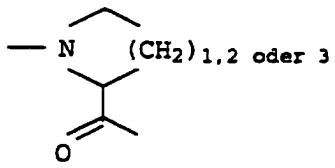
R^{10}: H , C_1-C_4-Alkyl oder $R^{15}O$.

Besonders bevorzugt sind die Substituenten R und die Fragmente A und B mit folgenden Bedeutungen:

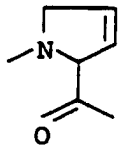
R^1: HO, CH_3, CH_3-CH_2, CH_3-$(CH_2)_3$, CF_3-CH_2, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridyl, $(CH_3)_2N$, CH_3-NH, NH_2 und Piperidinyl,

A: Cyclohexylglycin oder Cyclohexylalanin, Tetrahydropyran-4-yl-glycin, Tetrahydropyran-4-yl-valin, Dicyclohexyl- bzw. Diphenylalanin oder Phenylalanin, wobei die Phenylringe durch bis zu 3 gleiche oder verschiedene CH_3O, CH_3, HO, F oder Cl-Reste substituiert sein können, Serin oder tert.-Butylserin. Die Aminosäuren liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



oder

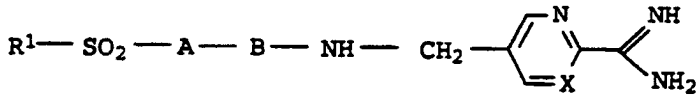


Die Fragmente B liegen bevorzugt L-konfiguriert vor.

R^9: Cl, CH_3O oder HO

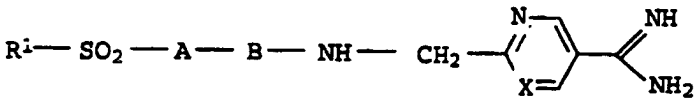
R^{10}: H, CH_3 oder CH_3O

Ic:



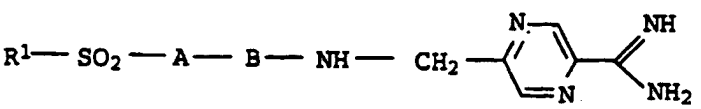
,

Id:



und

Ie:

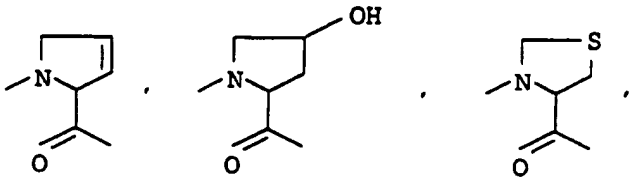


Hierin haben der Substituent R^1, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

R^1: OH, C_1-C_{10}-Alkyl, CF_3CH_2, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl (besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl-C_1-C_4-Alkyl, Pyridyl, Isochinolyl, NH_2, C_1-C_4-Mono- bzw. Dialkylamino, Piperidinyl.

A: Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenyl- bzw. Cyclohexylglycin, Phenyl- bzw. Cyclohexylalanin, Tetrahydropyranylglycin, Tetrahydropyranylvalin, Diphenyl- bzw. Dicyclohexylalanin, wobei in den Resten vorhandene Phenylringe durch bis zu drei gleiche oder verschiedene C_1-C_4-Alkyl-, O-C_1-C_4-Alkyl-, OH-, F-, Cl- oder $COOR^6$-Reste substituiert sein können, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, wobei das N-Atom gewünschtenfalls eine oder zwei Alkylgruppen tragen kann oder Teil eines C_4-C_8-Ringes ist, Serin, Homoserin, Threonin, wobei die Carboxyl- bzw. Hydroxylgruppe durch einen C_1-C_8-Alkylrest verestert bzw. verethert sein kann.
Die Aminosäuren A liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:





Die Fragmente B liegen bevorzugt L-konfiguriert vor.

X: CH oder N.

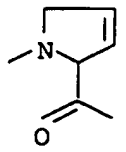
Besonders bevorzugt sind der Substituent R^1, die Fragmente A und B und X mit folgenden Bedeutungen:

R^1: HO, CH_3, CH_3-CH_2, CH_3-$(CH_2)_3$, CF_3-CH_2, Phenyl, Benzyl, Phenethyl, Pyridyl, $(CH_3)_2N$, CH_3-NH, NH_2 und Piperidinyl,

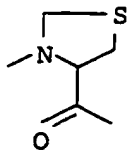
A: Cyclohexylglycin oder Cyclohexylanin, Tetrahydropyran-4-ylglycin, Tetrahydropyran-4-yl-valin,, Dicyclohexyl- bzw. Diphenylalanin oder Phenylalanin, wobei die Phenylringe durch

bis zu 3 gleiche oder verschiedene CH_3O, CH_3, HO, F oder Cl-Reste substituiert sein können, Serin oder tert.-Butylserin. Die Aminosäuren liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B:



oder



Die Fragmente B liegen bevorzugt L-konfiguriert vor.

X: CH oder N

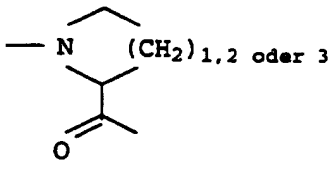
oder

in den Verbindungen Ic, Id und Ie haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

R^1: OH, C_1-C_{10}-Alkyl, CF_3CH_2, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl (besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl-C_1-C_4-Alkyl, Pyridyl, Isochinolyl, NH_2, C_1-C_4-Mono- bzw. Dialkylamino, Piperidinyl.

A: Cyclohexylglycin oder Cyclohexylanin, Tetrahydropyranylglycin, Tetrahydropyranylvalin, Diphenyl- bzw. Dicyclohexylalanin, mit 2 bis 3 gleichen oder verschiedenen Resten der Gruppe CH_3O, CH_3, HO, F oder Cl substituiertes Phenylalanin oder Serin oder tert.-Butylserin.
Die Aminosäuren A liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

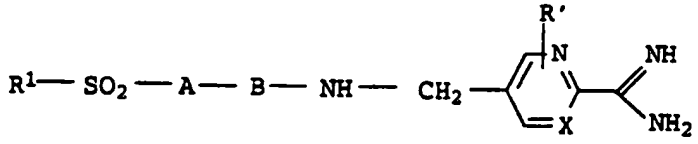
B:

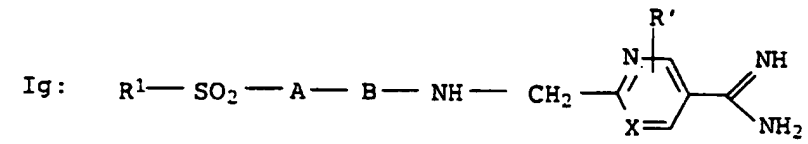


Das Fragment B liegt bevorzugt L-konfiguriert vor.

X: CH oder N

If:

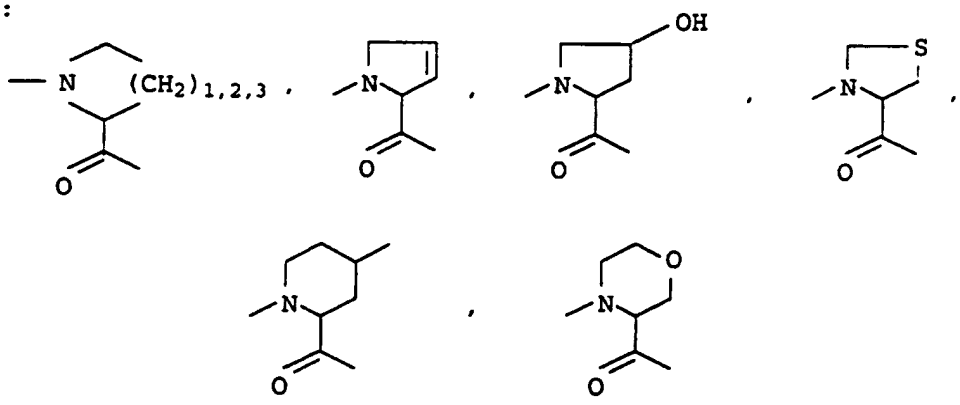


Ig: 

Hierin haben die Substituenten R, die Fragmente A und B und X folgende Bedeutungen:

R^1: OH, C_1-C_{10}-Alkyl, CF_3CH_2, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl (besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl-C_1-C_4-Alkyl, Pyridyl, Isochinolyl, NH_2, C_1-C_4-Mono- bzw. Dialkylamino, Piperidinyl.

A: Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Phenyl- bzw. Cyclohexylglycin, Phenyl- bzw. Cyclohexylalanin, Tetrahydropyran-4-yl-glycin, Tetrahydropyran-4-yl-valin, α-Methylcyclohexylalamin, Diphenyl- bzw. Dicyclohexylalanin, wobei in den Resten vorhandene Phenylringe durch bis zu drei gleiche oder verschiedene C_1-C_4-Alkyl-, O-C_1-C_4-Alkyl-, OH-, F-, Cl- oder $COOR^6$-Reste substituiert sein können, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Asparagin, Glutamin, wobei das N-Atom gewünschtenfalls eine oder zwei Alkylgruppen tragen kann oder Teil eines C_4-C_8-Ringes ist, Serin, Homoserin, Threonin, wobei die Carboxyl- bzw. Hydroxylgruppe durch einen C_1-C_8-Alkylrest verestert bzw. verethert sein kann.
Die Aminosäuren liegen bevorzugt in der D-Konfiguration vor.

B: 

Die Fragmente B liegen bevorzugt L-konfiguriert vor.

R': CH_3 oder CH_3O

X: CH oder N

Folgende Substanzen seien speziell genannt:

$MeSO_2$-(D)-α-Me-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$EtSO_2$-(D,L)-Cog-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-(3,4-Dimethoxy)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D,L)-(1-Tetralinyl)Gly-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D,L)-(Dibenzosuberyl)Gly-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-(4-Methoxy)Phe-Pro-NH-(2 MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D,L)-(3,4,5-Trimethoxy)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
CF_3SO_2-(D)-(4-Chlor)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
CF_3SO_2-(D,L)-(Me_3Si)Ala-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$CF_3CH_2SO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Phe-Aze-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-(tert.-Butyl)Ser-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
Bz-SO_2-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
n-Bu-SO_2-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
HO-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
H_2N-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
H_2N-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
HOOC-CH_2-CH_2-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
2-Naphth.-SO_2-(D)-Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D,L)-(β-Phenyl)Pro-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Aze-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pic-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Hyp-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pyr-NH-(2-MeO)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-(N-cyclopropyl)Gly-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-1-Tic-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-2-Ind-NH-(2-MeO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-2-Phi-NH-(2-MeO)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-(Cyclo)Leu-NH-(2-MeO)-4-amb
Pro-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-iPrO)-4-amb
Ph-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-OH)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-OCH_2-COOH)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-NH-COMe)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-NH_2)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-COOH)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-COOMe)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-CH_2OH)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Cl)-4-amb
HO-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2-Br)-4-amb
H_2N-SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(2,6-Dimethoxy)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(2,3-Dimethoxy)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(3-MeO)-4-amb

$HOSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(3-OH)-4-amb
CF_3SO_2-(D)-Chg-Pro-NH-(3-iPrO)-4-amb
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(3-Cl)-4-amb
$EtSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(4-am)-napme
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(Me)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COOH)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(COOMe)
$MeSO_2$-(D)-Phe-Pro-NH-4-amb(CH_2OH)
$MeSO_2$-(D)-Phe-Pro-NH-4-amb(CO-CH_2Ph)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CO-CF_3)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(CHO)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb($COCH_2OH$)
$MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb($COCONHCH_3$)
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-5-pyraz)methyl
$EtSO_2$-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-F)-3-pic
CF_3-CH_2-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(6-am-2-OH)-3-pic
n-$BuSO_2$-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-BzO)-3-pic
n-$BuSO_2$-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-OH)-3-pic
n-Octyl-SO_2-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-i-PrO)-3-pic
Benzyl-SO_2-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am-2-OCH_2COOM)e-3-pic
i-Propyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-6-Cl)-2-pic
Phenyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-MeO)-2-pic
2-Naphthyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-OH)-2-pic
3-Pyridyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-Me)-2-pic
2-Thienyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-4-Me)-2-pic
N-Piperidinyl-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-3-MeO)-2-pic
H_2N-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(5-am-4,6-Cl_2-2-pyrim)methyl
Me_2N-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-4,6-$(OH)_2$-5-pyrim)methyl
EtHN-SO_2-(D)Phe-Pro-NH-(2-am-4,6-Cl_2-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe(4-OMe)-Pro-NH-(2-am-4,6-Me_2-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe(3-OMe)-Pro-NH-(5-am-4,6-$(OH)_2$-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe(4-Cl)-Pro-NH-(5-am-4,6-Me_2-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pyr-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(6-am-2-Cl)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(2-am-4,6-$(MeO)_2$-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(5-am-4,6-$(MeO)_2$-2-pyrim)methyl

$MeSO_2$-(D)Cha-Pro-NH-(2-am)-5-pyraz
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pyr-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(5-am-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(6-am-2-Cl)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(2-am-4,6-$(MeO)_2$-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Chg-Pro-NH-(5-am-4,6-$(MeO)_2$-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Dpa-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Dpa-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Dpa(4,4'-MeO)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Dpa(4,4'-Cl_2)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D,L)Phg(3,4-Cl_2)-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D,L)Phg(3,4-Cl_2)-Pro-NH-(5-am)-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Tbg-Pro-NH-(6-am-2-MeO)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Asp(OH)-Pro-NH-(2-am-4,6-Cl_2-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Asp(OMe)-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Asp(OMe)-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Asp(OtBu)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Asp(OtBu)-Pro-NH-(5-am-2-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D)Phe-Aze-Pro-NH-(2-am-4,6-$(MeO)_2$-5-pyrim)methyl
$MeSO_2$-(D)Phe-Pip-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Phe-Pip-Pro-NH-(2-am-5-pyrim)methyl
1-Naphthyl-SO_2-Gly-Pro-NH-(5-am-)2-pic
1-Naphthyl-SO_2-Gly-Pro-NH-(6-am-2-Me)-3-pic
HOOC-$(CH_2)_3$-SO_2-(D)Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
HOOC-$(CH_2)_3$-SO_2-(D)Chg-Pro-NH-(5-am)-2-pic
$MeSO_2$-(D)Ser(t-Bu)-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-(D)Ser(t-Bu)-Pro-NH-(5-am)-2-pic
HO_3S-(D)Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
$MeSO_2$-TMSiA-Pro-NH-(6-am)-3-pic

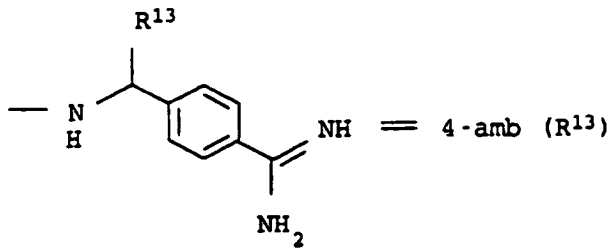
Folgende Substanzen seien vorzugsweise genannt:

1. $MeSO_2$-(D)-(4-Methoxy)Phe-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
2. $MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-4-amb(Me)
3. $MeSO_2$-(D)-Cha-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
4. $MeSO_2$-(D,L)-Dpa-Pro-NH-(2-MeO)-4-amb
5. $MeSO_2$-(D)-Phe-Pro-NH-(6-am)-3-pic
6. $MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(6-am)-3-pic
7. $MeSO_2$-(D)-Chg-Pro-NH-(5-am)-2-pic
8. $MeSO_2$-(D)-Cha-Pyr-NH-(6-am)-3-pic
9. $MeSO_2$-(D)-Chg-Pyr-NH-(6-am)-3-pic
10. HOOC-CH_2-SO_2-(D)-Cha-Pro-NH-(6-am)-3-pic

Abkürzungsverzeichnis:

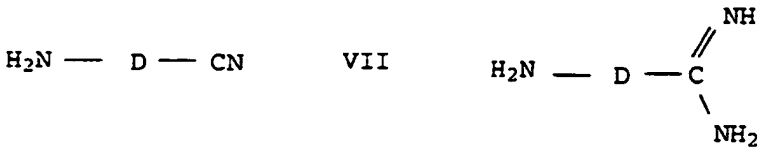
AIBN:	Azobisisobutyrodintril
am:	Amidino
Ala:	Alanin
4-amb:	4-Amidinobenzyl
Asp:	Asparaginsäure
Aze:	Azetidincarbonsäure
Boc:	tert.-Butyloxycarbonyl
Bz:	Benzyl
Cbz:	Benzyloxycarbonyl
Cha:	Cyclohexylalanin
Chg:	Cyclohexylglycin
Cog:	Cyclooctylglycin
Cpa:	Cyclopentylalanin
(Cyclo)Leu:	1-Aminocyclohexancarbonsäure
DCM:	Dichlormethan
Gly:	Glycin
Hyp:	Hydroxyprolin
2-Ind:	2 Indolincarbonsäure
Leu:	Leucin
napme:	Naphthylmethyl
NBS:	N-Bromsuccinimid
Ph:	Phenyl
Phe:	Phenylalanin
2-Phi:	2-Perhydroindolcarbonsäure
pic:	picolyl
Pip:	Pipecolinsäure
Pro:	Prolin
Pyr:	3,4-Pyrrolin-2-carbonsäure
pyrim:	pyrimidyl
pyraz:	pyrazinyl
Tbg:	tert.-Butylglycin
1-Tic:	1-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
3-Tic:	3-Tetrahydroisochinolincarbonsäure
TMSiA:	Trimethylsilylalanin

4-amb(R^{13}) bedeutet die Struktur

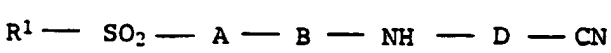


= 4-amb (R^{13})

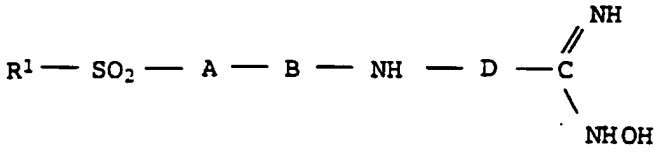
Gegenstand der Erfindung sind weiter die Verbindungen der Formeln VII, VIII, IX und X,



VII VIII



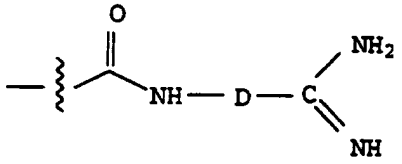
IX



X

worin R^1, A, B und D die angegebene Bedeutung besitzen und wobei in Formel VIII und in Formel I die Amidinfunktion in mono- oder bisgeschützter Form vorliegen können. Die Zwischenprodukte sind neu, dienen zur Herstellung der Verbindungen I und sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Serinprotease-Inhibitoren.

Das Strukturfragment der Formel XI



XI

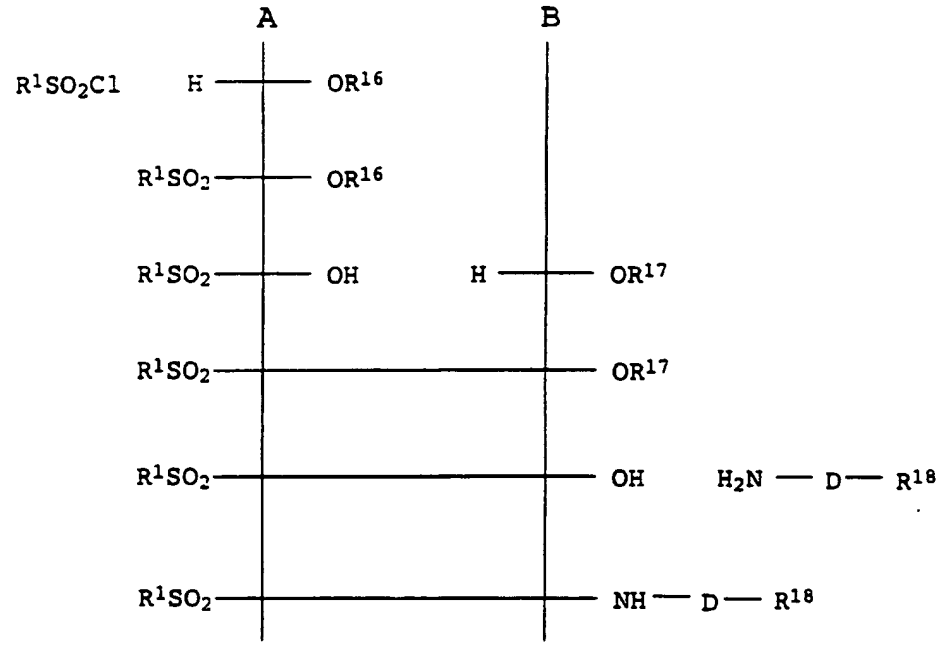
ist neu und als Bestandteil von Serinprotease-Inhibitoren und insbesondere von Thrombin-Inhibitoren wertvoll.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

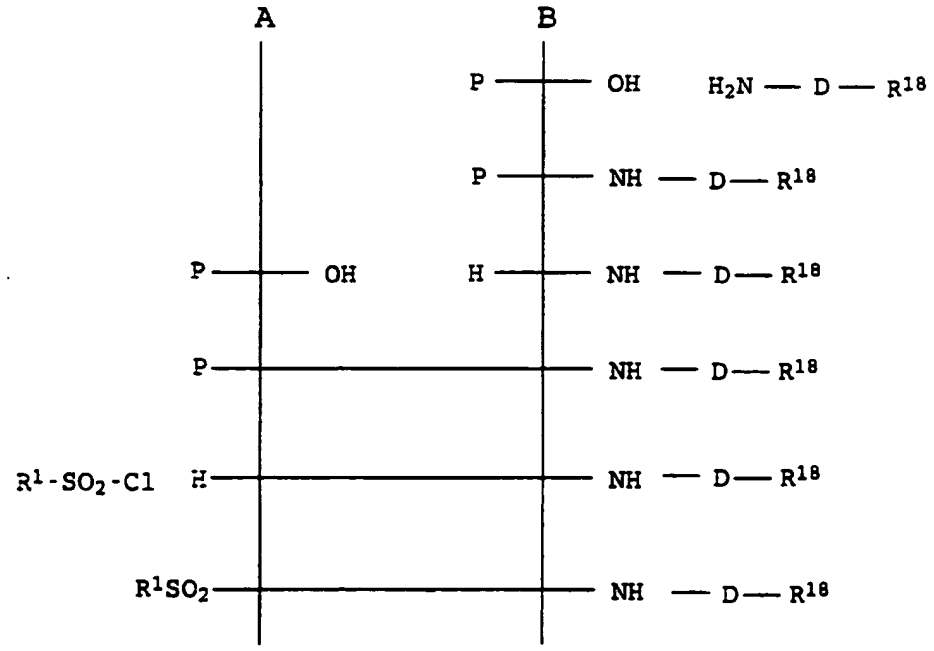
Die Amidinfunktion in den Verbindungen I kann durch eine Aminoschutzgruppe mono- oder bisgeschützt sein. Als Schutzgruppe eignen sich besonders Cbz- und BOC-Gruppen. Dasselbe gilt für die Amidinfunktion in den Verbindungen VIII.

Die Verbindungen I lassen sich ausgehend von der α-Aminosäure H-A-OH bzw. von der N-geschützten cyclischen Aminosäure B-OH nach Reaktionsschemata I bzw. II herstellen.

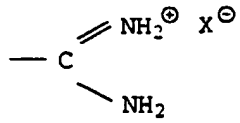
Schema I



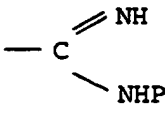
Schema II



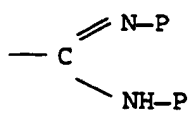
In den vorstehenden Reaktionsschemen bedeuten R^{16} = H oder C_1-C_4-Alkyl, R^{17} = C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl oder t-Butyl, R^{18} = CN oder



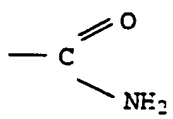
(X = Cl, Br, J, CH_3COO)



,



,



und P eine Schutzgruppe, bevorzugt t-Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Cbz).

Alternativ können die geschützten Aminosäuren P-A-OH und H-B-OR^{17} zum Dipeptid P-A-B-OR^{17} gekuppelt werden und anschließend nach Abspaltung von P mit R^1SO_2Cl bzw. von R^{17} mit Verbindungen der Formel VII bzw. VIII umgesetzt werden, wobei die Reaktionsfolge beliebig ist.

R^1-SO_2-A-OH kann auch direkt mit

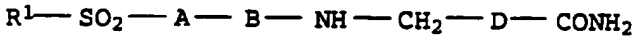


zum Endprodukt I bzw. Zwischenprodukt VII bzw. IX gekuppelt werden.

Werden Amidin-haltige Zwischenprodukte in geschützter Form bei den vorstehenden Reaktionssequenzen eingesetzt, so werden die Schutzgruppe(n) auf der Endstufe abgespalten.

Ist R^{18} ein Amid, kann, nach der Verknüpfung zu



bzw. 

zum Nitril und daraus weiter zum Amidin umgesetzt werden.

Die erforderlichen Kupplungsreaktionen werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (s. M. Bodansky, A. Bodansky "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1084).

Boc-Schutzgruppen werden mit HCl/Dioxan oder CF_3COOH/Methylenchlorid, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit NaOH

oder LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol. t-Butylester werden mit Säuren, z.B. CF_3COOH, verseift.

Die Umsetzung mit den Sulfonylchloriden R^1-SO_2Cl in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder N,N-Diisopropylethylamin erfolgt in organischen Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2, THF oder DMF. Im Falle freier Carbonsäurefunktionen wird in Gegenwart wäßriger Alkalimetallhydroxid- oder -carbonat-Lösungen umgesetzt.

Die Herstellung der Amidine aus den Nitrilvorstufen erfolgt nach der klassischen Pinner-Synthese (R. Roger u. D.G. Neilson, Chem. Rev. 1961, 61, 179) oder bevorzugt nach einer modifizierten Pinner-Synthese, die über Imino-thioestersalze als Zwischenstufe abläuft (H. Vieweg u.a., Pharmazie 1984, 39, 226). Die katalytische Hydrierung von N-Hydroxyamidinen, die durch Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe zugänglich sind, mit Raney Ni bzw. Pd/C in alkoholischen Lösungsmitteln führt ebenfalls zu Amidinen (B.J. Broughton u.a., J. Med. Chem. 1975, 18, 1117).

Die neuen Verbindungen lassen sich zur Therapie und Prophylaxe von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen wie tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien, Myocard- oder Cerebralinfarkten und instabiler Angina, weiterhin zur Therapie der Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) einsetzen. Weiter eignen sie sich zur Kombinationstherapie mit Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC und anderen Plasminogenaktivatoren zur Verkürzung der Reperfusionszeit und Verlängerung der Reokklusionszeit.

Weitere Anwendungsgebiete sind die Verhinderung thrombinabhängiger früher Reokklusion und später Restenosierung nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplasie, die Verhinderung thrombininduzierter Proliferation glatter Muskelzellen, die Verhinderung der Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer), die Tumorbekämpfung und die Verhinderung von Mechanismen, die zu Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen führen.

Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß sie auch nach oraler Gabe wirksam sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Depotform gegeben werden.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gewichtsprozent.

Beispiel 1
N-Methylsulfonyl-(D)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid-acetat

(a) 3-Nitro-4-methyl-benzonitril

zu 1 l rauchender Salpetersäure wurden bei -10°C innerhalb von 90 min 399 g (2,56 Mol) 4-Methylbenzonitril gegeben. 1 h nach Zugabe wurde das Gemisch auf 2,5 l Eiswasser gegossen, wobei ein Feststoff ausfiel, der über eine Filternutsche abgetrennt und mit Wasser pH-neutral gewaschen wurde. Die Ausbeute betrug 363 g (88 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; δ in ppm): 8,3 (d,1H); 7,8 (dd, 1H); 7,5 (dd, 1H); 2,7 (s, 3H)

(b) 3-Amino-4-methyl-benzonitril

120 g 3-Nitro-4-methyl-benzonitril wurden in 1,2 l EtOH suspendiert und in Gegenwart von 7 g Pd/C (10 %) mit 50 l Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt 95 g reines Produkt (97 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 7,1 (dd, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,35 (s, 2H, NH2); 2,15 (s, 3H)

(c) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril

Zu 85 g (0,72 Mol) 3-Amino-4-methyl-benzonitril in 1,8 l 6N HCl wurde bei 0-5°C innerhalb von 0,5 h eine Lösung von 49,2 g (0,72 Mol) $NaNO_2$ in 217 ml Wasser getropft. Man rührte anschließend weitere 30 min bei 0-5°C und dann noch 1 h bei Siedetemperatur. Nach Erkalten der Lösung wurde das Produkt mit Essigester und daraus in Form des Phenolats mit eiskalter 5N NaOH extrahiert. Die wäßrige Phase wurde dann mit 6N HCl auf pH3 angesäuert und das Produkt mit Essigester extrahiert. Man erhielt 41 g (43 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 10,3 (s, OH); 7,25 (dd, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,1 (dd, 1H); 2,20 (s, 3H)

(d) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril

15 g (0,11 Mol) 3-Hydroxy-4-methyl-benzonitril, gelöst in 30 ml DMF, wurden zu einer Suspension aus 0,11 Mol NaH und 30 ml DMF getropft und so lange gerührt, bis keine H_2-Entwicklung mehr zu beobachten war. Dann tropfte man 10,6 ml (0,17 Mol) Methyliodid zu und rührte 1 h bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und das Produkt mit Ether/Essigester 7:1 extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels begann das Produkt langsam zu kristallisieren. Man erhielt 14,8 g (89 %). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$; δ in ppm): 7,2 (m, 2H); 7,02 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

(e) 4-Brommethy-3-methoxy-benzonitril

14,7 g (0,1 Mol) 3-Methoxy-4-methyl-benzonitril wurde in 210 ml 1,2-Dichlorethan gelöst, portionsweise innerhalb 1 h mit 19,1 g(0,11 Mol) NBS in Gegenwart katalytischer Mengen Azobisiso-butyronitril bei 82°C bromiert und nach beendeter Zugabe weitere 30 min bei 82°C gerührt. Nach Zugabe von n-Heptan wurde ausgefallenes Succinimid abgetrennt und das Lösungsmittel abgezogen. Die Ausbeute betrug 18,5 (82 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 7,60 (dd, 1H); 7,50 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 4,68 (s, 2H); 3,96 (s, 3H)

(f) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril

24,4 g (108 Mol) 4-Brommethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 125 ml DMF und 20,0 g Kaliumphthalimid wurden 24 h bei Raumtemperatur und danach 1 h bei 50°C gerührt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen, wobei das Produkt als Feststoff ausfiel. Man erhielt 21,5 g (68 %). ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in

ppm): 7,9 (m, 4H); 7,5 (d, 1H); 7,35-7,25 (m, 2H); 7,78 (s, 2H); 3,92 (s, 3H)

(g) 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzonitril

Zu 21,2 g (73 mMol) 4-Phthalimidomethyl-3-methoxy-benzonitril, gelöst in 290 ml THF, wurden 10,6 ml Hydrazinhydrat gegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann tropfte man 180 ml 2N HCl zu und zog das Lösungsmittel nach 1,5 h vollständig ab. Der Rückstand wurde in MTBE aufgenommen, mit 1N HCl extrahiert, mit 2H NaOH auf pH-9-10 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Man erhielt 8,0 g (68 %) Produkt. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 7,55 (dd, 1H); 7,40 (dd, 1H; 7,37 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,70 (s, 2H); 2,5-1,6 (NH_2).

(h) Boc-prolin-(4-cyano-2-methoxy)-benzylamid

16,0 g Boc-Prolin (50 mMol), gelöst in 80 ml THF, wurden mit 5,7 g Hydroxysuccinimid und 10,2 g DCC in Methylenchlorid 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurden 8,0 g (50 mMol) 4-Aminomethyl-3-methoxy-benzolnitril, gelöst in 50 ml THF, bei 0°C hinzugetropft und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, das Filtrat mit dem gleichen Volumen Essigester versetzt und mit kalter 5 %iger $NaHSO_4$-Lösung sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man erhielt 11,5 g (65 %) Produkt. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 8,38 (m, NH); 7,50-7,35 (m, 3H); 4,40-4,05 (m, 3H, N-CH_2-Ar/ N-CH-CO); 3,87 (s, OCH_3); 3,50-3,25 (m, 2H, N-CH_2); 2,2,5-2,00 (m, 1H); 1,90-1,65 (m, 3H); 1,40 und 1,30 (2s; 9H)

(i) Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid

11,4 g (31,7 mMol) Boc-Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid wurden in 130 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0 - 5°C mit HCl gesättigt. Nach 2 h war die Boc-Gruppe vollständig abgespalten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingesetzt. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 10,25 (s, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,50 (d, 1H; 7,42 (dd, 1H); 7,39 (d, 1H); 4,40-4,20 (m, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,20 (m, 2H); 2,35 (m, 1H); 2,00-1,80 (m, 3H)

(j) Boc-(D)-(4-methoxy)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid

1,55 g (5,25 mMol) Boc-(D)-Phe(4-OMe)-OH; 3,9 ml Diisopropylethylamin und 1,55 g (5,25 mMol) Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamidhydrochlorid wurden bei -5°C mit 4,4 ml (5,9 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ig in Essigester) in 35 ml Methylenchlorid vereinigt und 1 h bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 1N NaOH, 1N HCl und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 2,4 g eines Feststoffes zurück. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 8,72 und 7,87 (t, 2H); 7,42 (1H; 7,35 (m, 3H); 7,15 (d, 2H); 6,85 (d, 2H); 7,00+6,70 (2d) 1H; 4,40-4,10 (m, 4H); 3,85 (s, 3H; 3,70 (s, 3H); 3,05-2,55 (m, 4H); 1,95-1,55 (m, 4H); 1,2 (s, 9H)

(k) (D)-(4-Methoxy)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid-dihydrochlorid

Das Nitril wurde nach bekannten Verfahren (DE 4121947) über die Stufe des Thioamids zum Amidin umgesetzt. Ausgehend von Nitril erhielt man 2,2 g des Thioamids. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 9,85 (s, 1H); 9,45 (s, 1H); 8,65/7,85 (2t, 1H); 7,55-6,65 (m, 7H, Ar-H); 4,40-4,10 (m, 4H); 3,86/3,85 (2s, 3H); 3,71/3,70 (2s, 3H); 3,05-2,60 (m, 4H); 2,10-1,55 (m, 4H); 1,35-1,10 (s, 9H)
Ausgehend von 2,2 g des Thioamids erhielt man durch Umsetzung mit Methyliodid und methanolischer Ammoniaklösung nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (Laufmittel: DCM/MeOH 9:1) 1,7 g des Amidins als Hydroiodid. ^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 9,28 (s, 2H); 8,87 (s, 2H); 8,75/7,95 (st, 1H); 7,40-6,65 (m, 7H, Ar-H); 4,45-4,10 (m, 4H); 3,90 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,7-3,4/3,0-2,6 (m, 4H); 1,95-1,55 (m, 4H); 1,30/1,22 (2s, 9H).
Das Amidin-Hydroiodid wurde über einen Ionenaustauscher IRA 420 in das Amidin-Hydrochlorid überführt, dann in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0-5°C mit HCl gesättigt. Nach 1 h Rühren wurde das Lösungsmittel abgezogen. Man erhielt 1,0 g des Amidins als Dihydrochlorid. FAB-MS (M^+) = 453

^{1}H-NMR (DMSO-d^6, δ in ppm):9,50 (5(breit), 2H), 9,25 (s(breit), 2H), 8,85-8,65 (breites Signal, 3H); 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,35-4,10 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,75-3,55 (m, 2H), 3,20-2,80 (m, 2 H), 1,90-1,40 (m, 4H)

(1) N-Methylsulfonyl-(D)-(4-methoxy)-phenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)benzylamid-acetat

Zu einer Lösung von 0,9 g (2 mMol) des vorstehenden Amidino-Hydrochlorids in 20 ml Pyridin gab man bei 0°C 0,23 g (2 mMol) Methansulfonsäurechlorid und ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Eluent: CH_2Cl_2) Methanol/50 %ige Essigsäure, 45/5/1,5/. Das Eluat der einheitlichen Fraktionen wurde abdestilliert, gegen Ende mit Toluol als Zusatz, und der Rückstand gefriergetrocknet. Es wurden 0,5 g Acetat als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS: 531 (M^+).

Beispiel 2

N-Methylsulfonyl-(D)-phenylalanyl-prolin-(α-methyl-4-amidino)-benzylamid

(a) N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin

Zu einer Lösung von 150 g (0,8 Mol) 97 %igem Benzophenonimin und 144,8 g (0,74 Mol) p-Cyano-benzylbromid in 450 ml Acetonitril gab man 270 g (2,0 Mol) wasserfreies K_2CO_3 und ließ bei Raumtemperatur 6 h rühren. Nach Absaugen der anorganischen Salze wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde 2 x mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Nach digerieren mit Ether erhielt man 180 g weiße Kristalle, Fp 101-102°C

(b) 1-(4-Cyanophenyl)ethylamin

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid hergestellt aus 8,15 g (0,08 Mol) Diisopropylamin und 48,3 ml (0,08 Mol) 15 %ige Lösung von Butyllithium in Hexan - in 100 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 20,7 g (0,07 Mol) N-(p-Cyanobenzyl)-benzophenonimin und ließ 15 Minuten nachrühren. Danach tropfte man 9,94 g (0,07 Mol) Methyliodid zu und ließ die Temperatur des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur ansteigen. Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mehrmals mit Ether extrahiert, die Etherphase mit 5 %iger Zitronensäurelösung, 5 %iger $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abdestilliert. Der Rückstand wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, 100 ml 1N HCl zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde in Vakuum das Tetrahydrofuran ab-

destilliert, die verbleibende Säurephase zur Entfernung des Benzophenons mehrmals mit Ether extrahiert, anschließend die Säurephase mit wässriges K_2CO_3-Lösung unter Eiskühlung alkalisch gestellt und die ölige Base mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abziehen des Methylenchlorids verblieben 9,7 g (95 %) eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

(c) Boc-(D)-phenylalanyl-prolin-(α-methyl-4-cyano)-benzylamid

Zu einer Lösung von 3,65 g (25 mMol) 1-(4-Cyanophenyl)-ethylamin und 9,1 g (25 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH in 150 ml Methylenchlorid tropfte man bei -5°C 16,2 g Diisopropylamin und 22 ml (30 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei man die Temperatur von -5° auf 20°C ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger Natriumbicarbonat- und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man erhielt einen schwach gelblichen kristallinen Rückstand, der ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

(d) (D)-Phenylalanyl-prolin-(α-methyl-4-amidino)-benzylamid-dihydrochlorid

4,1 g der vorstehenden Verbindung und 4 ml Triethylamin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H_2S gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH_2Cl_2/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 4,1 g reines kristallines Thioamid.
Das Thioamid wurde in 150 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 7 ml Methyliodid 6 h stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydroiodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH_2Cl_2 abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbliebene Iodid-Acetat-

Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustausches in das reine Acetat überführt und anschließend gefriergetrocknet. Man isolierte ein weißes Pulver, Fp 110-115°C.

Die vorstehende Verbindung wurde in 70 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit 80 ml HCl-gesättigtem Essigester versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich ein Niederschlag aus, der durch Zugabe von Ether vervollständigt wurde. Dieser wurde abgesaugt, mit Ether HCl-frei gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt weiße Kristalle, Fp 190 - 195°C, FAB-MS: 407 (M^+).

(e) N-Methylsulfonyl-(D)-phenylalanyl-prolin-(α-methyl-4-amidino)-benzylamid-acetat

Analog 1e wurde die Titelverbindung als weißes amorphes Pulver erhalten. FAB-MS: 485 (M^+).

Beispiel 3

N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid

1,70 g (6,26 mMol) Boc-(D)-Cha-OH wurden analog Beispiel 1j mit 1,85 g (6,26 mMol) Prolin-(2-methoxy-4-cyano)-benzylamid-hydrochlorid (Beispiel 1i) zu 2,7 g Boc-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid kondensiert und anschließend die Boc-Schutzgruppe in DCM mit HCl-Gas abgespalten.
2,0 g (4,45 mMol) H-(D)-Cha-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid-hydrochlorid wurden in 40 ml DCM und 8,9 mMol Diisopropylethylamin bei 0°C mit 0,7 ml Methylsulfonylchlorid zu 2,0 g des entsprechenden Sulfonamids umgesetzt.
Das Nitril wurde nach bekanntem Verfahren (DE 41 21 947) über die Stufe des Thioamids zum Amidin umgesetzt. Man erhielt nach Austausch des Amidin-Hydroiodids zum Amidin-Hydroacetat (s. Beispiel 4b) 0,8 g Me-SO_2-(D)-Cha-Pro-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid, welches analog Beispiel 11 säulenchromatographisch gereinigt wurde. FAB-MS: $(M+H)^+$ = 496

Beispiel 4

N-Methylsulfonyl-(D,L)-diphenylalanyl-prolin-(2-methoxy-4-amidino)-benzylamid

(a) Boc-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid

6,0 g (17,6 mMol) Boc-(D,L)-Dpa-OH und 5,2 g (17,6 mMol) H-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamidhydrochlorid wurden analog Beispiel 1j umgesetzt und anschließend säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: DCM/4,5 % MeOH) gereinigt. Man

erhielt 5,6 g Produkt.
^{1}H-NMR (DMSO-d^6; δ in ppm): 8,45 und 7,95 (1H, NH, (2 Diastereomere bzw. Rotamere)), 7,5-6,9 (14H), 5,35-4,95 (m,1H), 4,5-4,1 (3H), 4,0-3,0 (3H), 3,90 und 3,85 (s,3H) (2 Diastereomere)), 2,1-1,1 (13H)

(b) Me-SO_2-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-amidino)-benzylamid

3,55 g (6,0 mMol) der Boc-geschützten Verbindung (Beispiel 4a) wurden in 30 ml DCM mit HCl-Gas zu 3,1 g H-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamidhydrochlorid gespalten und 1,5 g (2,9 mMol) dieses Hydrochlorids in 30 ml DCM und 1,1 ml Diisopropylethylamin bei 0°C mit 0,24 ml Methylsulfonylchlorid 2 h gerührt. Die organische Phase wurde mit 0,5 N HCl, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, dann getrocknet und das Produkt säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel:DCM/5 % MeOH) gereinigt. Man erhielt 1,15 g Me-SO_2-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-CN)-benzylamid.
1,15 g (2,1 mMol) dieses Nitrils wurden nach bekanntem Verfahren (DE 41 21 947) über die Stufe des Thioamids zum Amidin umgesetzt. Man erhielt 1,3 g des Thioamids und 0,95 g des Amidin-Hydroiodids, welches über einen Ionenaustauscher (IRA 420) ins Amidin-Hydroacetat überführt wurde.
Man erhielt 0,77 g Me-SO_2-(D,L)-Dpa-Pro-(2-MeO-4-amidino)-benzylamid-hydroacetat (95 % HPLC-Reinheit); FAB-MS: $(M+H)^+$ = 578

Beispiel 5
N-Methylsulfonyl-(D)-phenylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

(a) 2-Cyano-5-(azidomethyl)pyridin

Zu einer Lösung von 8,8 g (0,07 mMol) 2-Cyano-5-(hydroxymethyl)pyridin (WO 83/01446) und 6,9 g Triethylamin in 200 ml Methylenchlorid wurden bei Raumtemperatur 14,5 g (0,07 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst in 20 ml Methylenchlorid zugetropft und anschließend 2 h nachgerührt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der Rückstand in einem Gemisch von 50 ml Toluol und 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 11,2 g (0,17 Mol) Natriumazid und 0,7 g Tetrabutylammonium-bromid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt.
Das Reaktionsgemisch wurde in 300 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Ethers verblieben 6,8 g gelbliche

Kristalle, die ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion eingingen.

(b) 2-Cyano-5-(aminomethyl)pyridin

Die nach a) erhaltene Verbindung wurde in 45 ml Tetrahydrofuran und 1,2 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 11,2 g Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb über Nacht bei Raumtemperatur stehen.
Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen, das ausgefallene Triphenylphosphinoxid abgesaugt und das Filtrat mit etherischer Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt, mit Ether gewaschen und nacheinander mit Toluol und heißem Isopropanol digeriert. Man isolierte 4,7 g (40 %) Hydrochlorid, Fp.: 253-256°C (Zersetzung).

(c) Boc-(D)-phenylalanyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid

Zu einer Lösung von 2,11 g (12,5 mMol) 2-Cyano-5-(aminomethyl)pyridin und 4,5 g (12,5 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH in 70 ml CH_2Cl_2 tropfte man bei -5°C 8,12 g Diisopropylethylamin und anschließend 11 ml (15 mMol) Propan-phosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester). Es wurde 2 h nachgerührt, wobei man die Temperatur von -5° auf 20°C ansteigen ließ. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5 %iger Natriumbicarbonat- und 5 %iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zur Trockene eingeengt. Man erhielt einen schwach gelblichen kristallinen Rückstand, Fp.: 167-170°C, der ohne weitere Reinigung in die Folgereaktion einging.

(d) N-Methylsulfonyl-(D)-phenylalanyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

Die vorstehende Verbindung wurde in 100 ml Isopropanol gelöst, mit einer Lösung von 2,3 g HCl in 20 ml Isopropanol versetzt und 5 h auf 50°C erwärmt, wobei sich das Hydrochlorid der entschützten Verbindung ausschied. Dieses wurde abgesaugt und mit kaltem Isopropanol HCl frei gewaschen.
2,5 g (6,5 mMol) des vorstehenden Hydrochlorids wurden in 50 ml CH_2Cl_2 suspendiert. Nach Zugabe von 1,35 g (13,5 mMol) Triethylamin entstand eine Lösung, in die bei 0 bis 5°C 0,7 g (6,1 mMol) Methansulfonsäurechlorid gelöst in 10 ml CH_2Cl_2 eingetropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und 5 %iger $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt. Nach

Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der zähe, ölige Rückstand aus einem Essigester/Ether-Gemisch (1:1) auskristallisiert.

4,1 g der vorstehenden Verbindung und 4 ml Triethylamin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H_2S gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH_2Cl_2/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 4,1 g reines kristallines Thioamid.

Das Thioamid wurde in 150 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 7 ml Methyliodid 6 h stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydroiodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH_2Cl_2 abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbliebene Iodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das reine Acetat überführt und anschließend gefriergetrocknet. Man isolierte ein weißes amorphes Pulver, Fp. 128-137°C, FAB-MS: 473 ($M+H^+$).

Beispiel 6

N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

(a) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin

29 g (0,113 Mol) Boc-(D)-Cyclohexylglycin und 18,7 g (0,113 Mol) Prolinmethylester-hydrochlorid wurden in 300 ml CH_2Cl_2 suspendiert und durch Zutropfen von 58,3 g (0,45 Mol) Diisopropylethylamin in Lösung gebracht. Nach Abkühlen auf -15°C wurden 113 ml (0,147 Mol) Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) zugetropft und 1 h nachgerührt.

Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und mit wäßriger K_2CO_3-Lösung, 0,5 N Salzsäure und 5 %iger Bicarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4

wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der ölige Rückstand (41 g) in 400 ml Ethanol gelöst, mit 120 ml 1 N NaOH versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt.
Nach Abdestillieren des Alkohols wurde die wäßrige Phase mit Wasser verdünnt und mehrmals mit Methyl-tert.butylether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit $KHSO_4$-Lsg. angesäuert und 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Methylenchlorids wurde der ölige Rückstand aus Diisopropylether/n-Hexan (1/3) kristallisiert. Man isolierte 28 g weiße Kristalle, Fp 145-148°C.

(b) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid

26,6 g (0,075 Mol) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin und 12,7 g (0,075 Mol) 6-Cyano-3-picolylamin-hydrochlorid wurden in 300 ml CH_2Cl_2 suspendiert und mit 47 g (0,364 Mol) Diisopropyl-ethylamin versetzt. Anschließend wurden bei -10°C 66 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Essigesterlösung) zugetropft, 1 h bei 0°C nachgerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und die CH_2Cl_2-Phase abgetrennt. Nach Waschen der organischen Phase mit 0,1 N Natronlauge und Wasser wurde getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 100 ml Essigester aufgenommen, wobei rasch Kristallisation einsetzte, die durch Zugabe von 150 ml n-Hexan vervollständigt wurde. Nach Absaugen und Trocknen wurden 31,4 g (89 % d. Th.) weiße Kristalle, Fp. 150-151°C, isoliert.

(c) N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

Analog Beispiel 5d wurde aus der vorstehenden Boc-Verbindung die Schutzgruppe abgespalten, mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt und die Cyanogruppe in das Amidin überführt. Das Acetat wurde in Form weißer Kristalle, Fp. 250-256°C (Zers.), FAB-MS: 465 ($M+H^+$), isoliert.

Beispiel 7
N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(5-amidino)-2-picolylamid-acetat

(a) 5-Carboxamido-2-picolylamin

Zu einer Lösung von 3,5 g (24 mMol) 2-Cyano-5-carboxamidopyridin in 80 ml Methanol und 20 ml konz. Ammoniak gab man 3 g Raney-Ni und hydrierte bei Raumtemperatur. Nach ca. 7 h war die Wasserstoffaufnahme vollständig.
Nach Absaugen des Katalysators wurde das Filtrat eingeengt

und der Rückstand in 20 ml 2 N Salzsäure und 20 ml Methanol gelöst. Durch Zugabe von 150 ml Essigester kam es zur Abscheidung des Hydrochlorids, das abgesaugt und getrocknet wurde (3,7 g). Die freie Base schmolz bei 198-202°C.

(b) 5-Cyano-2-picolylamin

41 g (0,22 Mol) 5-Carboxamido-2-picolylamin wurden in 150 ml Methanol und 300 ml Methylenchlorid suspendiert, auf 10°C abgekühlt und durch Zugabe von 150 ml Triethylamin in Lösung gebracht. Anschließend tropfte man eine Lösung von 47,6 g (0,22 Mol) $(Boc)_2O$ zu und ließ 4 h bei Raumtemperatur nachrühren.
Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit einer gesättigten K_2CO_3-Lösung versetzt und 5 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet und das Lösungsmittel, gegen Ende unter Zusatz von Toluol, abdestilliert.
5,4 g des Rückstands wurden in 40 ml Dioxan und 15 ml Methylenchlorid suspendiert, mit 4,3 g Pyridin versetzt und anschließend bei 0°C 5,2 g Trifluoressigsäureanhydrid zugetropft, wobei eine klare Lösung auftrat.
Nach Zugabe von 100 ml Wasser wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit verd. Zitronensäure, $NaHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels verblieb ein gelbes Öl (ca. 5 g), das man in 15 ml Isopropanol und 30 ml Essigester löste und mit 35 ml etherischer Salzsäurelösung versetzte. Nach Stehen über Nacht wurde das ausgefallene Hydrochlorid abgesaugt und getrocknet. Man isolierte 4 g weiße Kristalle. Fp 230-234°C.

(c) Boc-(D)-Cyclohexylglycyl-prolin-(5-cyano)-2-picolylamid

Analog Beispiel 6b wurde Boc-(D)-Cyclohexylglycin-prolin mit 5-Cyano-2-picolylamin gekuppelt. Man erhielt weiße Kristalle, Fp. 128-129°C.

(d) N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(5-amidino)-2-picolylamid-acetat

Analog Beispiel 5d wurde aus der vorstehenden Boc-Verbindung die Schutzgruppe abgespalten, mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt und die Cyanogruppe in das Amidin überführt. Das Acetat wurde in Form weißer Kristalle, Fp. 149-150°C (Zers.), FAB-MS: 465 $(M+H^+)$, isoliert.

Beispiel 8

N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

a) Boc-3,4-dehydroprolin-(6-carboxamido)-3-picolylamid

5,0 g Boc-3,4-dehydroprolin (23,4 mMol) wurden zusammen mit 5,25 g 6-Carboxamido-3-picolylamin-dihydrochlorid und 32,1 ml Diisopropylethylamin (187 mMol) in 50 ml CH_2Cl_2 suspendiert und bei 0 bis 5°C unter Rühren tropfenweise mit 23,5 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) versetzt. Anschließend rührte man über Nacht bei Raumtemperatur. Die Lösung wurde auf 150 ml mit CH_2Cl_2 verdünnt, nacheinander mit 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung und 5 %iger Zitronensäurelösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Die wäßrigen Phasen wurden noch dreimal mit CH_2Cl_2 rückextrahiert, die organische Phase getrocknet, einrotiert und zusammen mit dem Hauptprodukt ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion eingesetzt.

(b) H-3,4-Dehydroprolin-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid

Das Rohprodukt aus a) wurde in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst und nach Zugabe von 10 ml 5M HCl in Ether 2 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Einrotieren im Vakuum und Kodestillieren mit Toluol im Vakuum wurde das Rohprodukt aus 200 ml Ethanol umkristallisiert. Dabei wurden 5,03 g und durch Einkonzentrieren der Mutterlauge nochmals 0,3 g Produkt erhalten. (80,4 % d. Theorie). Nach Elementaranalyse lag das Produkt als Monohydrochlorid vor.

(c) Boc-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-carboxamido)-3-picolylamid

5,06 g Boc-(D)-Cyclohexylalanin (18,66 mMol) wurden zusammen mit 5,28 g H-3,4-Dehydroprolin-(6-carboxamido)-3-picolylamid-hydrochlorid (18,66 mMol) und 9,55 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 75 ml CH_2Cl_2 gerührt und bei 0 bis 5°C tropfenweise mit 18,6 ml Propanphosphonsäureanhydrid (50 %ige Lösung in Essigester) versetzt. Anschließend rührte man über Nacht bei Raumtemperatur, wobei ein Niederschlag ausfiel. Nach Absaugen des Niederschlags, fünfmaligem Extrahieren der Lösung mit je 25 ml 5 %iger Zitronensäure (laut DC war kein Diisopropylethylamin mehr in der organischen Phase) wurde die organische Phase mehrfach mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und

im Vakuum eingeengt. Zur Minimierung des Propanphosphonsäure-nebenproduktes wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mehrfach mit gesättigter Hydrogencarbonatlösung extrahiert, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 7,0 g zu Schaum erstarrtes Produkt (75 % der Theorie).

(d) Boc-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano)-3-picolylamid

7,0 g Boc-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-carboxamido)-3-picolylamid (14 mMol) wurden zusammen mit 9,5 ml Diisopropylethylamin (56 mMol) in 100 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0 bis 5°C abgekühlt und tropfenweise mit 3,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid (25,2 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur war das Edukt vollständig umgesetzt (DC-Kontrolle). Die Lösung wurde anschließend dreimal mit 20 %iger Natriumsulfat-, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute: 6,6 g (98 % der Theorie).

(e) Darstellung von H-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano)-3-picolylamid

6,6 g Boc-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano)-3-picolylamid (13,75 mMol) wurden in 15 ml Isopropanol gelöst, mit 12,5 ml 4N isopropanolischer Salzsäure-Lösung versetzt und 2 h bei 40°C gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die Lösung dreimal mit Ether extrahiert, die wäßrige Phase mit 20 %iger Natronlauge auf pH 9 eingestellt und mit CH_2Cl_2 mehrfach extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Einrotieren im Vakuum wurde 4,3 g Produkt erhalten (82 % der Theorie).

(f) Darstellung von Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano)-3-picolylamid

Die Verbindung wurde analog Beispiel 5d aus H-(D)-Cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano)-3-picolylamid und Methansulfonsäurechlorid hergestellt. Ausbeute: 95 % der Theorie.

(g) Darstellung von Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamid

Diese Verbindung wurde analog Beispiel 5d aus Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin-(6-cyano-3-picolyl)-amid über das Thioamid und S-Methyl-thioamidsäuremethylesterhydroiodid hergestellt. Man isolierte ein weißes amorphes Pulver. FAB-MS $(M+H)^+ = 477$

Beispiel 9

N-Methylsulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolin-(6-amidino)-3-picolylamid-acetat

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 8. Weißes amorphes Pulver, FAB-MS $(M+H)^+ = 463$.

Beispiel 10

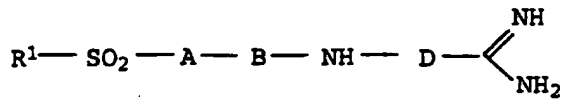
N-(Hydroxycarbonylmethylen)-sulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-amidino)-3-picolylamid

Ausgehend von H-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid (Beispiel 6b) wurde durch Umsetzung mit Methoxycarbonylmethylensulfonsäurechlorid (Darstellung nach Tetrahedron Letters 30, 2869 (1989)) das entsprechende Sulfonamid synthetisiert. Die Umwandlung der Nitrilfunktion in die Amidingruppe erfolgte über die Stufe des Thioamids nach bekannten Verfahren (DE 41 21 947).

Das dabei erhaltene N-(methoxycarbonylmethylen-)sulfonyl-(D)-cyclohexylglycyl-prolin-(6-cyano)-3-picolylamid-Produkt wurde zur Hydrolyse der Esterfunktion in einem Gemisch aus 4N Salzsäure und Dioxan bei 80°C (DC-Kontrolle) erhitzt, danach die Lösung eingeengt und der Rückstand über HPLC auf einer RP-Säule gereinigt und die wäßrigen Phasen lyophilisiert; amorphes Pulver FAB-MS $(M+H)^+ = 509$.

Patentansprüche

1. Thrombininhibitoren der Formel I

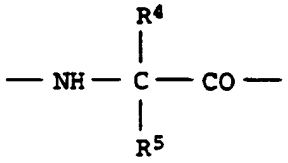


I

sowie deren Stereoisomeren und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, in denen die Amidinfunktion in mono- oder bisgeschützter Form vorliegen kann und worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

R^1 OH, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_3-Fluoralkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Aryl-C_1-C_{10}-alkyl, Aryl, Heteroaryl, R^2OOC-$(CH_2)_n$ oder R^3R^2N, wobei R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, Aryl-C_1-C_{10}-Alkyl oder zusammen eine C_2-C_7-Alkylenkette, an die gegebenenfalls ein Aryl- oder Heteroarylrest ankondensiert ist oder die ein Heteroatom (O, S, NH bzw. substituiertes N) enthalten kann, und n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeuten,

A: ein α-Aminosäurerest der Formel II



II

worin

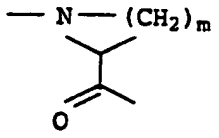
R^4 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, Aryl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl oder C_3-C_7-Cycloalkyl-CH_2-, wobei eine CH_2-Gruppe durch O, S, NR^6 ersetzt sein kann, Bicycloalkyl-$(CH_2)_{0,1}$, Adamantyl-$(CH_2)_{0-1}$, $(CH_3)_3Si$-C_1-C_4-Alkyl, Aryl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl, Heteroaryl oder Heteroaryl-C_1-C_3-Alkyl - falls R^4 = H - ein C_1-C_8-Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom durch SR^6, OR^6, CO-OR^6 (R^6 = Wasserstoff, C_1-C_8-Alkyl oder Aryl-C_1-C_3-Alkyl) oder $CONR^7R^8$ (R^7, R^8 sind gleich oder verschieden und bedeuten H, C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl bzw. zusammen eine C_3-C_6-Alkylenkette) ersetzt ist oder

R^4 und R^5 zusammen eine C_2-C_6-Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

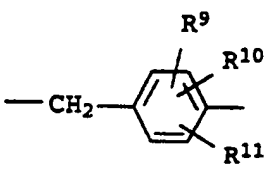
B: ein cyclischer α-Aminosäurerest der Formel III



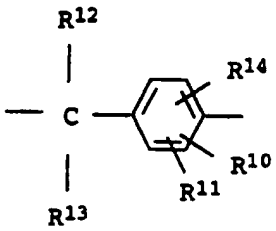
III

worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff am Ring durch eine Hydroxy- oder C_1-C_3-Alkylgruppe und - falls m = 3 oder 4 ist - eine CH_2-Gruppe im Ring durch Sauerstoff, Schwefel, NH oder N-C_1-C_4-Alkyl und/oder zwei vicinale Wasserstoffatome durch eine Doppelbindung oder durch einen ankondensierten Aromaten oder eine Methylenkette mit 4-6 C-Atomen ausgetauscht sein können,

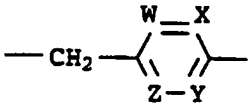
D: ein Strukturfragment der Formel IV, V oder VI



IV



V



VI

worin

R^9 F, Cl, Br, NO_2, $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}NH$-CO, $R^{15}NH$, $R^{15}CONH$ oder $R^{15}OOCCH_2O$ bedeutet, wobei R^{15}, H, C_1-C_6-Alkyl, Benzyl oder Phenyl darstellt,

R^{10}, R^{11} H , C_1-C_4-Alkyl oder $R^{15}O$ bedeuten, wobei R^9 und R^{10} bzw. R^{11} zusammen einen ankondensierten Phenylenring oder eine Alkylenkette bestehend aus 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Sauerstoff ersetzt sein kann, bilden können,

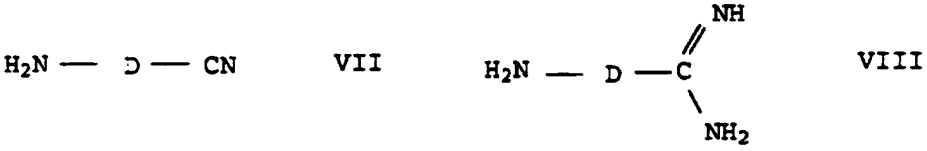
R^{12} H oder C_1-C_4-Alkyl ist,

R^{13} C_1-C_4-Alkyl, Phenyl-C_1-C_4-Alkyl, $R^{15}CO$, CF_3CO, C_2F_5CO, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2CO$, $R^{15}OOCCO$ oder $R^{15}NHCOCO$ bedeutet,

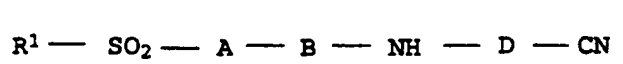
R^{14} H, C_1-C_4-Alkyl, F, Cl, Br, NO_2, $R^{15}O$, $R^{15}OOC$, $R^{15}OCH_2$, $R^{15}CO$, $R^{15}CONH$, $R^{15}NH$-CO oder $R^{15}OOCCH_2O$ ist und

W,X,Y,Z CH oder N darstellen, wobei jedoch mindestens einer der Reste W, X, Y oder Z N ist und der Ring in VI durch 1 oder 2 der folgenden Reste substituiert sein kann: C_1-C_4-Alkyl, OH, O-C_1-C_4-Alkyl, CF_3, F, Cl, Br, S-C_1-C_4-Alkyl, $O(CH_2)_n$ $COOR^6$ (n = 1-4).

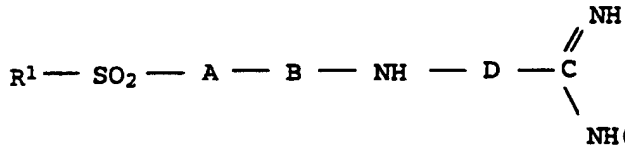
2. Verbindungen der Formeln VII, VIII, IX und X,



VII VIII



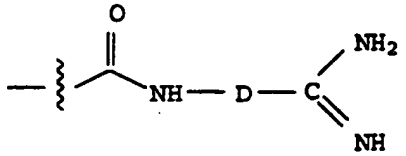
IX



X

worin R^1, A, B, D, W, X, Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen und wobei in Formel VIII die Amindinfunktion in mono- oder bisgeschützter Form vorliegen kann.

3. Verbindungen, enthaltend das Strukturfragment der Formel



XI

worin D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt.

4. Thrombininhibitoren der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 96/00472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl^6. C07K 5/06, A61K 38/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl^6. C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REG, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, A1, 9523609 (ELI LILLY AND COMPANY), 8 September 1995 (08.09.95)	1-4
P, X	EP, A1, 0672658 (ELI LILLY AND COMPANY), 20 September 1995 (20.09.95)	1-4
P, X	EP, A1, 0669317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION), 30 August 1995 (30.08.95)	1-4
X	WO, A1, 9429336 (ASTRA AKTIEBOLAG), 22 December 1994 (22.12.94)	1-4
X	EP, A2, 0601459 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 June 1994 (15.06.94)	1-4

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 May 1996 (23 05.96)	16 July 1996 (16.07.96)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

01/04/96

International application No.
PCT/EP 96/00472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A1- 9523609	08/09/95	NONE	
EP-A1- 0672658	20/09/95	NONE	
EP-A1- 0669317	30/08/95	NONE	
WO-A1- 9429336	22/12/94	NONE	
EP-A2- 0601459	15/06/94	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat...ales Aktenzeichen
PCT/EP 96/00472

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC6: C07K 5/06, A61K 38/55
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC6: C07K

Recherte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

REG, CA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO, A1, 9523609 (ELI LILLY AND COMPANY), 8 September 1995 (08.09.95) --	1-4
P,X	EP, A1, 0672658 (ELI LILLY AND COMPANY), 20 September 1995 (20.09.95) --	1-4
P,X	EP, A1, 0669317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION), 30 August 1995 (30.08.95) --	1-4
X	WO, A1, 9429336 (ASTRA AKTIEBOLAG), 22 Dezember 1994 (22.12.94) --	1-4

[X] Weitere Veroffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

[X] Siehe Anhang Patentfamilie.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23 Mai 1996	16. 07. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde:
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/00472

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP, A2, 0601459 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 Juni 1994 (15.06.94) -- --------	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veroffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

01/04/96

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00472

Im Recherchenbericht angefurtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A1- 9523609	08/09/95	KEINE	
EP-A1- 0672658	20/09/95	KEINE	
EP-A1- 0669317	30/08/95	KEINE	
WO-A1- 9429336	22/12/94	KEINE	
EP-A2- 0601459	15/06/94	KEINE	